

DAS MALIGNE MELANOM DER VULVA

MARINA STINNES

1987

Dissbui. München

1987

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Zander

DAS MALIGNE MELANOM DER VULVA

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marina Stinnes

aus

Tremsbüttel/Bargteheide

München 1987

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. habil. R. Kürzl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. J. Zander

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 07. 1987

Dr.med. Leo Krutoff

Einleitung

Einleitung und Vorwort

Einleitung

Einleitung

Zusammenfassung

Literatur

Abstract

Resümee

Lebenslauf

INHALT

Einleitung	1
Krankengut und Methodik	3
Ergebnisse	6
Diskussion	31
Zusammenfassung	34
Literatur	36
Addendum	
- Danksagung	
- Lebenslauf	

Zuverlässige Angaben zur Inzidenz des malignen Melanoms der Vulva gibt es nicht, wenngleich die höhere Melanocytdichte in diesem Bereich eine höhere Inzidenz plausibel machen könnte. Insgesamt ist das maligne Melanom der Vulva eine sehr seltene Erkrankung. Die Prozentzahlen schwanken je nach Bezug: bezogen auf alle Malignome der Vulva sollen sich 10% maligne Melanome finden (2); bezogen auf alle "dunklen Vulvaveränderungen" (dark lesions) finden sich 2% maligne Melanome (14). Die Inzidenz des malignen Melanoms, bezogen auf alle Veränderungen, die an der Vulva auftreten können, muß also extrem niedrig sein. Im 5. Band der 3. Auflage des Handbuchs von Veit-Stoeckel aus dem Jahr 1929 berichtet Kehrner (18a) über 82 Fälle, die er bis zu diesem Zeitpunkt in der Literatur finden konnte. Danach datiert die älteste Kasuistik aus dem Jahr 1829, die ein französischer Autor mit Namen Cruveilhier mitteilt. Seither werden immer wieder Kasuistiken oder kleinere Sammelstatistiken veröffentlicht, die für sich fast nie schlüssige Folgerungen zulassen. Es ist deshalb weiterhin erforderlich, neue Fälle sorgfältig zu dokumentieren und die Angaben der Literatur unter möglichst einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen und auszuwerten.

Die vorliegende Arbeit berichtet über 13 eigene Beobachtungen von malignen Melanomen der Vulva und wertet unter bestimmten Gesichtspunkten die publizierten Fälle der Jahre 1962 bis 1985 aus. Folgende Fragestellungen werden untersucht:

1. Altersverteilung
2. Symptomatik
3. Symptombdauer
4. Lokalisation
5. Art der Behandlung
6. Klinischer Verlauf
 - Überleben
 - Rezidive

Es ist beabsichtigt, anhand der publizierten Fälle die Kriterien und Phänomene herauszuarbeiten, die gegenwärtig in der Beurteilung der Behandlung und in der Prognose der Erkrankung als relativ gesichert gelten können bzw. die weiterhin als ungeklärt gelten müssen.

PATIENTENGUT UND METHODIK

Für den Zeitraum vom 1.1.1971 bis zum 31.12.1983 finden sich im Krankengut der I.Frauenklinik der Universität München 13 Frauen mit einem malignen Melanom der Vulva. Fünf Patientinnen wurden an der I.UFK diagnostiziert und primär behandelt, acht Patientinnen wurden nach auswärtiger Diagnose zur Primärbehandlung überwiesen. Diese Fälle werden im einzelnen dargestellt.

Angaben zu Anamnese, Klinik, Diagnostik, Behandlung und zum weiteren Verlauf wurden den Krankenjournalen entnommen. Soweit Nachsorgedaten unvollständig waren, wurden sie durch Anschreiben der Patientinnen bzw. der auswärts betreuenden Gynäkologen eingeholt. Alle 13 Patientinnen wurden für diese Untersuchung bis zum August 86 nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungszeit wird ab Datum der Operation gerechnet. Die Behandlung der 13 Patientinnen war nicht einheitlich. Es wurde meist eine Vulvektomie vorgenommen, z.T. mit unterschiedlicher Zusatzbehandlung.

Der histologische Befund stützt sich auf zum Teil sehr zahlreiche Präparate der jeweils vollständig aufgearbeiteten Excisionen und Vulvektomien. Beurteilt wurde der Typ des malignen Melanoms: nodulär, oberflächlich spreitend, lentiginös und akrolentiginös. Besonders wurde auf die Entfernung

im Gesunden geachtet. Weiter wurden folgende histologische Kriterien erhoben: maximale Tumordicke in mm, Ulceration (ja/nein), Mitoserate/mm². Bei einer Tumordicke bis 0.76 mm ist das Metastasierungsrisiko gering; eine Tumordicke über 3 mm dagegen bedeutet ein hohes Metastasierungsrisiko. Patientinnen mit Tumordicken zwischen 0.76 und 3 mm haben ein mittleres Risiko. In dieser morphometrischen Grauzone kann die Bestimmung der Mitosen pro mm² bzw. das Vorliegen einer Ulceration zur genaueren Prognoseeinschätzung dienen. Nach Schmoekel (26) läßt sich aus diesen Angaben ein Prognose-Index errechnen.

Morphologisch werden beim malignen Melanom, einem bösartigen von den Melanozyten ausgehenden Hauttumor, vier Wachstumstypen unterschieden:

1. Noduläre maligne Melanome: Die primär knotigen malignen Melanome zeichnen sich durch ein überwiegend vertikales Wachstum aus.
2. Oberflächlich spreitende maligne Melanome: hier zeigen sich in der akanthotischen Epidermis Paget-ähnlich verteilt (teils einzeln, teils in Nestern liegend) große atypische Melanomzellen. Sekundär kann es zu einem Tiefenwachstum mit Knotenbildung kommen.
3. Lentigo-maligna-Melanome: Diese Melanome entstehen auf lentigo-maligna-Veränderungen mit Auswachsen atypischer Melanozyten in die Dermis.
4. Akrolentiginöse maligne Melanome: Diese Melanome weisen eine verbreiterte Epidermis auf mit atypischen Melanozyten in der Basalzellschicht, die später in das Korium vorwachsen.

Für die Auswertung der Literatur wurden möglichst alle Kasuistiken der letzten Jahre erfaßt, die auf englisch oder deutsch publiziert wurden. Dabei reicht diese Auswertung willkürlich von 1985 bis 1962 zurück und umfaßt damit einen Zeitraum von über 20 Jahren. Berücksichtigt wurden nur einzeln dargestellte Fälle. Sammelstatistiken mußten ausge-

geschlossen werden, da nur so Mehrfachzählungen von Krankheitsfällen sicher auszuschließen sind. Die gefundenen Fälle wurden nach den oben formulierten Fragestellungen durchgesehen und in Abhängigkeit von den jeweils dazu vorliegenden Angaben berücksichtigt.



ERGEBNISSE

Patientin Nr. 1

Alter	35 Jahre
Symptomatik	nicht dokumentiert
Lokalisation	Labium minus links, hintere Kommissur rechts
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	4 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Teil-Vulvektomie links, Nachbestrahlung des operierten Bereichs
Nachsorge	zunehmende generalisierte Metastasierung (Haut, parahiläre Lymphknoten, Leber, großes Netz) verstorben 27 Monate nach Operation

Patientin Nr. 2

Alter	41 Jahre
Symptomatik	Juckreiz
Lokalisation	Labium minus links und Klitorisbereich
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	18 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Vulvektomie, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	zunehmende ausgedehnte Metastasierung (para-aortale und iliakale Lymphknoten) verstorben 12 Monate nach Operation

Patientin Nr. 3

Alter	58 Jahre
Symptomatik	Blutung, Exulceration einer Hautveränderung
Lokalisation	Klitoris
Morphologie	noduläres amelanotisches malignes Melanom
Tumordicke	Über 3 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Vulvektomie nach Vorbestrahlung, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	zunehmende Metastasierung (Lunge, Knochen) verstorben 9 Monate nach Operation

Patientin Nr. 4

Alter	61 Jahre
Symptomatik	Juckreiz, Geschwürbildung
Lokalisation	Urethral-Circumferenz
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	15 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie links nach Vorbestrahlung, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätz- liche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	Tumorkachexie bei metastasiertem malignem Me- lanom (lt.Totenschein) verstorben 36 Monate nach Operation

Patientin Nr. 5

Alter	64 Jahre
Symptomatik	Hautverfärbung
Lokalisation	Klitoris
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	über 3 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Excision, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	zunehmende Metastasierung (Lunge, inguinale Lymphknoten) verstorben 18 Monate nach Operation

Patientin Nr. 6

Alter	64 Jahre
Symptomatik	Blutungen, Knotenwachstum
Lokalisation	Vulvabereich rechts, Scheideneingang
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	3 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie rechts, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	zunehmende generalisierte Metastasierung (Lunge, Leber, Knochen) verstorben 11 Monate nach Operation

Patientin Nr. 7

Alter	70 Jahre
Symptomatik	Blutungen, Juckreiz und Knotenwachstum
Lokalisation	Labium majus und minus rechts mit Übergreifen auf den Introitus vaginal und die rechte vordere Scheidenwand, klinisch verdächtiger Lymphknoten in der rechten Leiste
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	8,8 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie rechts nach Vorbestrahlung, intravaginale Radiumeinlagen, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenfelder beidseits
Nachsorge	klinisch Verdacht auf Metastasierung (Lokalisation nicht angegeben) verstorben 8 Monate nach Operation

Patientin Nr. 8

Alter	75 Jahre
Symptomatik	Blutungen
Lokalisation	Labium majus rechts, klinisch verdächtiges Infiltrat am Mons pubis
Morphologie	primär noduläres malignes Melanom
Tumordicke	12 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie rechts mit Vor- und Nachbe- strahlung des Operationsgebietes und der Lei- stenfelder
Nachsorge	zunehmende Metastasierung (Leber, fraglich Knochen) verstorben 9 Monate nach Operation

Patientin Nr. 9

Alter	78 Jahre
Symptomatik	Knotenwachstum
Lokalisation	Klitoris
Morphologie	sekundär noduläres malignes Melanom
Tumordicke	5,4 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Vulvektomie, immunologische Therapie mit DTIC und BCG
Nachsorge	keine Nachsorgedaten zu erheben (zuständiges Gesundheitsamt teilte nur Sterbedatum mit) verstorben 23 Monate nach Operation

Patientin Nr. 10

Alter	78 Jahre
Symptomatik	Knotenwachstum
Lokalisation	paraklitoridal links
Morphologie	noduläres malignes Melanom
Tumordicke	nicht meßbar, da disseminierte Herde im sub-epithelialen Bindegewebe mit Lymphangiosis
Ulceration	keine
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	lokale Bestrahlung
Nachsorge	mehrfache Rezidive und zunehmende Metastasierung (lokal Lunge, Pleura, Rippen, Brustwirbelkörper)
.	verstorben 51 Monate nach Operation

Patientin Nr. 11

Alter	56 Jahre
Symptomatik	keine
Lokalisation	Klitoris
Morphologie	oberflächlich spreitendes malignes Melanom
Tumordicke	5 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Vulvektomie, adjuvante Iscadorbehandlung
Nachsorge	18 Monate später Exstirpation einer inguinalen Lymphknotenmetastase rechts. 5 Monate später multiple Lungenmetastasen. 4 Monate später Feststellung einer inguinalen Lymphknotenmetastase links, Patientin lehnte eine weitere Therapie ab. 3 Monate später zunehmende generalisierte Metastasierung (Lunge, Pankreas, Nebenniere, Knochen, Schädel, Brustwirbelkörper, Brust rechts). Patientin lebt bei Ende der Untersuchung

Patientin Nr. 12

Alter	66 Jahre
Symptomatik	Juckreiz
Lokalisation	Labium minus rechts und klinisch verdächtiger Lymphknoten rechts
Morphologie	oberflächlich spreitendes malignes Melanom
Tumordicke	0,7 mm
Ulceration	keine
Prognose	geringes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie rechts, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	kein Anhalt für Rezidiv laut Totenschein, Todesursache Herz-Kreislaufversagen verstorben 29 Monate nach Operation

Patientin Nr. 13

Alter	63 Jahre
Symptomatik	keine
Lokalisation	Introitus links mit kutaner lokaler Streuung und klinisch verdächtigem Bezirk an der Rektozele
Morphologie	spindelzelliges malignes Melanom mit lentiginösen Anteilen
Tumordicke	3 mm
Ulceration	ja
Prognose	hohes Metastasierungsrisiko
Behandlung	Hemivulvektomie links und Abtragung des verdächtigen Bezirkes an der Rektozele nach Vorbestrahlung, Nachbestrahlung im Bereich der Vulva, zusätzliche Bestrahlung der Leistenregion beidseits
Nachsorge	klinisch Verdacht auf Lungenmetastasierung (laut Totenschein) verstorben 23 Monate nach Operation

Zusammenfassung der 13 Kasuistiken

Alter bei Diagnosestellung

Die jüngste Patientin (Nr.1) war zum Zeitpunkt der Diagnose 35 Jahre, die ältesten (Nr.9,10) waren 78 Jahre alt. 8 der 13 Patientinnen sind 60 Jahre oder älter (Abb.1).

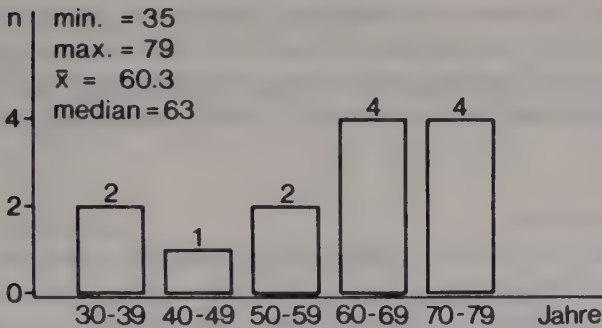


Abb.1 Altersverteilung von 13 Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva

Symptomatik

Angaben zu Art und Dauer der Symptome sind in den Krankengeschichten nicht vollständig dokumentiert. Nach den vorliegenden Angaben standen Pruritus und Blutungen im Vordergrund der Beschwerden, in Einzelfällen über Jahre hinweg.

Lokalisation

Bei 6 von 13 Patientinnen fand sich das maligne Melanom am Labium minus. Die nächsthäufigste Lokalisation zeigt sich an der Klitoris bei 4 Patientinnen, gefolgt vom multifokalen Wachstum bei 2 Patientinnen. Bei einer Patientin wuchs das maligne Melanom im Bereich des Vestibulums.

Histologie

Histologisch zeigte sich in 9 Fällen ein noduläres malignes Melanom. Die sekundär knotige Form fand sich bei einer Patientin. Ein oberflächlich spreitendes malignes Melanom wurde bei zwei Patientinnen und ein Melanom mit lentiginösen Anteilen bei einer Patientin diagnostiziert.

In 11 von 13 Fällen fanden sich Ulcerationen. Die Melanome zeigten in 12 Fällen eine Tumordicke von 3 mm oder mehr (max. 18 mm), nur ein Melanom wies eine Tumordicke von 0,7 mm auf. Da bereits diese hohen Werte der Tumordicke und die fast immer vorhandene Ulceration ein hohes prognostisches Risiko einer Metastasierung erkennen ließen, brachte die Auszählung der Mitoserate/mm² keine zusätzliche Information.

Primärbehandlung

Die Behandlung der 13 Patientinnen erfolgte nicht einheitlich, wobei retrospektiv für jeden Einzelfall nicht exakt zu eruieren ist, welche Indikationen die einzelnen Behandlungsarten bestimmten. Es läßt sich aber vermuten, daß Befundausdehnung, Alter und Allgemeinzustand die therapeutischen Entscheidungen beeinflußt haben. 10 der 13 Patientinnen wurden vulvektomiert bzw. hemivulvektomiert (Tab.1). Neun von diesen 10 Patientinnen mußten sich einer zusätzlichen Nachbestrahlung unterziehen. Fünf von diesen neun Patientinnen waren bereits vorbestrahlt. Bei zwei Patientinnen wurde eine weite Excision vorgenommen, eine dieser Patientinnen wurde nachbestrahlt. Eine weitere Patientin wurde primär bestrahlt.

Art der Behandlung	n

(Hemi-)Vulvektomie	10*
Teil-Vulvektomie	2**
primäre Bestrahlung	1

Summe	13

* 9 Patientinnen mit Nachbestrahlung, 5 davon auch vorbe-
strahlt

** 1 Patientin mit Nachbestrahlung

Tab.1 Art der Behandlung von 13 Patientinnen mit malignem
Melanom der Vulva

Klinischer Verlauf

Bei Ende der Nachbeobachtung (August 1986) lebte nur noch eine Patientin. Soweit ausreichende Nachsorgedaten erhebbbar waren, kam es bei 12 von 13 Patientinnen zu Rezidiven bzw. Progressionen, die sich teils lokal, teils inguinal und teils als Fernmetastasen manifestierten. Der Zeitraum bis zum Aufdecken der Rezidive lag zwischen einem Monat und 27 Monaten. Bei einigen Patientinnen kam es zu einer fok-droyanten generalisierten Metastasierung. Bei anderen Patientinnen fanden sich zunächst Lokalrezidive und/oder inguinale Metastasen und erst sehr viel später kam es zu einer generalisierten Metastasierung. Von 13 Patientinnen sind 12 verstorben. Die Überlebenszeiten sind sehr unterschiedlich. Die kürzeste Überlebenszeit lag bei 4 Monaten, die längste bei 51 Monaten. Daraus ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 28.8 Monaten. Nur eine Patientin (Nr.11) lebt bei Abschluß der Untersuchung, aber nicht tumorfrei. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 43 Monaten traten bei dieser Patientin zunächst inguinale, dann pulmonale Metastasen auf. Jetzt besteht eine generalisierte Metastasierung.

Auswertung der Literaturangaben

Insgesamt konnten 314 Fälle aus der Literatur der Jahre 1962-1985 ausgewertet werden. Es finden sich jedoch nicht immer Aussagen zu allen unseren Fragestellungen. Deshalb sind in der folgenden Auswertung die Fallzahlen verschieden: Es wurden jeweils nur die Literaturstellen berücksichtigt, die entsprechende Angaben enthalten.

Altersverteilung

Die meisten Autoren geben nicht das jeweilige Alter der einzelnen Patientin, sondern nur das Durchschnittsalter ihrer Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung an. Diese Werte liegen zwischen 54.4 und 65.0 Jahren (Tab.2).

Autor		$\bar{x}$ (Jahre)	n

Yackel	(31)	54.4	29
Chung	(10)	54.7	44
Ariel	(2)	55.0	45
Morrow	(20)	55.0	30
Jaramillo	(17)	55.0	16
Podratz	(23)	60.2	48
Karlen	(18)	60.4	23
Ragni	(24)	62.8	6
Phillips	(22)	65.0	18

Tab.2 Durchschnittsalter von Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva, wie es von verschiedenen Autoren angegeben wird.

Für 60 Fallbeschreibungen liegen einzelne Altersangaben vor, deren Verteilung Abbildung 2 zeigt. 60% der Erkrankungen traten im Alter zwischen 50 und 79 Jahren auf. Das mittlere Alter dieser 60 Patientinnen beträgt 60.5 Jahre. Die jüngste war 18, die älteste 91 Jahre alt.

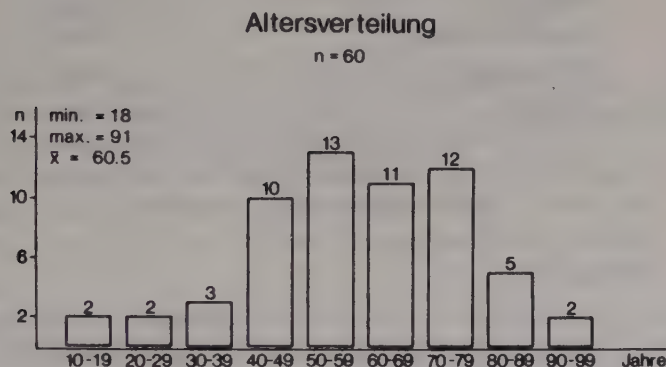


Abb.2 Altersverteilung von 60 Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva nach Auswertung von 10 Literaturstellen (1,5,6,8,11,13,16,27,28,29.)

Symptome

In 234 Fällen wird über die einzelnen Symptome der Patientinnen berichtet (Tab.3). Hauptsymptom ist mit 46.1% ein Knotenwachstum an der Vulva. Blutung und Pruritus vulvae folgen in der Häufigkeit mit 30.7 bzw. 30.3%. Veränderungen an vorbestehenden Knoten der Vulvahaut wurde in 11.4% beobachtet. Einige Frauen suchten den Arzt auf mit einem Knoten in der Leiste, der bereits Symptom der inguinalen Metastasierung war (10).

Symptome	n	%
Knotenwachstum	108	46.1
Blutung	72	30.7
Pruritus vulvae	71	30.3
Schmerzen, Brennen	15	6.3
Knotenveränderung	27	11.4
Schwellung	5	2.1
Ausfluß	1	0.4
Hautverfärbung	9	3.8
Ulceration	9	3.8
Übriges	19	8.1

Tab.3 Symptome von 234 Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva (Mehrfachnennungen enthalten) nach Auswertung von 13 Literaturstellen (1,6,8,10,11,13,16,17,18, 19,23,29,31)

Aussagen über die Symptombdauer finden sich bei sechs Autoren. Jaramillo (17) beobachtete bei 16 Patientinnen eine Symptombdauer von durchschnittlich 8 Monaten (1-18 Monate). In der Untersuchung von Karlen (18) lag die Symptombdauer zwischen 3 und mehr als 24 Monaten (n=23), bei Morrow (10) zwischen 3 und 48 Monaten (n=29) und bei Yackel (31) zwischen 2 und 6 Monaten (n=29). Bouma (6) fand bei 50% seiner Patientinnen (n=16) eine Symptombdauer von weniger als 3 Monaten. Fenn (13) gibt bei 8 Fällen eine Symptombdauer von durchschnittlich 10 Monaten an (3-24 Monate).

Lokalisation

Angaben zur Lokalisation des malignen Melanoms sind in 223 Fallbeschreibungen zu finden. Danach sind die Labia minora mit 42.1% am häufigsten befallen (Tab.4). Nur halb so häufig (21.5%) sind die Labia majora betroffen. Beachtenswert häufig ist mit 17.9% das multifokale Wachstum.

Lokalisation	n	%
-----	-----	-----
Labium majus	48	21.5
Labium minus	94	42.1
Klitoris	26	11.6
vestibulär	15	6.7
multifokal	40	17.9
-----	-----	-----
Summe	223	100.0

Tab.4 Lokalisation maligner Melanome der Vulva bei 223 Patientinnen nach Auswertung von 13 Literaturstellen (2,5,6,10,13,15,16,17,18,19,22,28,29)

Histologie

Auf die morphologischen Typen des malignen Melanoms wird nur selten eingegangen. Vier Autoren (5,6,10,23) nehmen eine derartige Typenklassifikation vor. Bouma (6) fand bei 13 von 16 Patientinnen den nodulären Typ und bei 3 Patientinnen das oberflächlich spreitende Melanom. Bei Podratz (23) hatten 30 von 46 Patientinnen (65%) das oberflächlich spreitende Melanom, 15 Patientinnen (33%) ein noduläres malignes Melanom. Bastable (5) beschreibt bei zwei von vier Patientinnen den oberflächlich spreitenden Typ des malignen Melanoms und bei einer Patientin ein noduläres Melanom. Bei Chung (10) hatten von 28 Patientinnen 14 das oberflächlich spreitende Melanom und 5 Patientinnen den nodulären Typ. Vereinzelt wird ein weiterer Typ unterschieden unter der Bezeichnung "melanoma of squamous mucosae (MSM)" (5,10,23), oder "mucosal malignant melanoma" (15).

Morphometrie

Die Tiefenausdehnung des malignen Melanoms wird nach unterschiedlichen Kriterien erfaßt. Clark (9) klassifiziert die Infiltrationstiefe nach den mitbetroffenen Hautschichten. In den Arbeiten der letzten Jahre wird aber fast ausnahmslos, soweit überhaupt morphometrische Angaben gemacht werden, die Tumordicke bestimmt. Bouma (6) fand in seinem Krankengut (n=16) nur eine Patientin mit einer Tumordicke von 1 mm. Jaramillo (17) berichtet über 8 von 15 Patientinnen mit einer Tumordicke bis 1.5 mm. Phillips (22) beobachtete bei 12 von 14 Patientinnen eine Tumordicke von über 1.25 mm. Podratz (23) berichtet über 48 Patientinnen, von denen nur drei eine Tumordicke bis 0.76 mm aufwiesen; 25 Melanome waren bis 3.0 mm und 23 über 3.0 mm dick.

Art der Behandlung

In 314 Fällen wird über die Art der Behandlung berichtet, die sehr unterschiedlich erfolgte. Mit 89.4% steht die primär chirurgische Behandlung ganz im Vordergrund (Tab.5). Nur selten (2.2%) wird primär radiologisch behandelt. Ein Teil der Patientinnen (3.8%) konnte nicht behandelt werden. Die Gründe waren vielfältig: eine Patientin verstarb präoperativ aus ungeklärter Ursache (17), eine Patientin starb nach Diagnosestellung präoperativ am Herzversagen (18), eine Patientin erhielt wegen pulmonaler Metastasierung keine Behandlung (19), eine Patientin verstarb am Tag der geplanten Operation aus ungeklärter Ursache (16) und eine Patientin hatte bereits peritoneale Metastasen (23). Bei den anderen sieben Patientinnen werden keine Gründe für den Verzicht auf eine Behandlung angeführt (10,15,23,27).

Behandlung	n	%

chirurgisch	281	89.4
radiologisch	7	2.2
chirurgisch-radiolog.	12	3.8
palliativ	2	0.6
keine	12	3.8

Summe	314	100.0

Tab.5 Verteilung verschiedener Behandlungsformen des malignen Melanoms der Vulva bei 314 Patientinnen nach Auswertung von 20 Literaturstellen (1,5,6,8,10,11,13,15, 16,17,18,19,22,23,24,25,27,28,29,31)

Die primär operative Behandlung ist somit die häufigste Behandlungsform des malignen Melanoms der Vulva. Dabei kommen verschieden ausgedehnte Verfahren der chirurgischen Behandlung zur Anwendung (Tab.6). Bei über 70% der Patientinnen wurde eine Vulvektomie mit Entfernung der Leistenlymphknoten vorgenommen. Bei einem Drittel dieser Patientinnen kam noch die Exstirpation der Beckenlymphknoten hinzu. Bei 13.3% der Patientinnen verzichtete man auf jegliche Lymphknotenentfernung und beschränkte sich auf die Vulvektomie. Insgesamt wurde somit bei 85% der Patientinnen eine Vulvektomie mit oder ohne Entfernung der Lymphknoten vorgenommen. Bei den übrigen Frauen wurde das maligne Melanom nur lokal exzidiert, zum Teil kombiniert mit einer inguinalen Lymphonodektomie.

Art der chirurgischen Behandlung	n	%
Vulvektomie (VE)	37	13.3
VE mit LK inguinal	133	47.0
VE + LK ing.+pelvin	69	24.7
Excision	26	9.3
Excision + LK ing.	16	5.7
Summe	281	100.0

Tab.6 Art der chirurgischen Behandlung von 281 Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva nach Auswertung von 19 Literaturstellen (1,5,6,8,10,11,13,15,16,17,18,19,22, 23,24,25,27,28,29,31), (LK=Lymphknoten)

Klinischer Verlauf - Überlebenszeit

Überlebenszeiten zu jedem einzelnen Fall geben Fenn (13) und Edington (11) an. Fenn beobachtete acht Patientinnen mit Überlebenszeiten von 11 Tagen bis zu 17 Jahren und 7 Monaten. Das ergibt im Mittel eine Überlebenszeit von 41 Monaten. Edington berichtet über 15 Patientinnen. Eine Patientin war nicht nachzubeobachten, eine Frau starb eine Woche postoperativ. Die verbleibenden 13 Patientinnen haben Überlebenszeiten zwischen sechs Wochen und acht Jahren, sechs Monaten. Im Mittel ergibt sich hier eine Überlebenszeit von 23 Monaten. Einige Autoren geben nicht Einzeldaten, sondern 5-Jahresüberlebensraten an. Diese Angaben zur 5-Jahresüberlebensrate schwanken zwischen 13% (11) und 56% (6) und wurden in jeweils kleinen Serien von 9 bis 48 Patientinnen beobachtet (Tab.7).

Autor	5-Jahres Überlebensrate %	n
Edington (11)	13	15
Karlen (18)	25	20
Chung (10)	30	33
Ariel (2)	31	38
Yackel (31)	33	21
Philips (22)	33	18
Simonsen (25)	43	21
Jaramillo (17)	44	9
Morrow (19)	50	14
Podratz (23)	54*	48
Bouma (6)	56**	9
Summe		246

* Überlebenswahrscheinlichkeit

** korrigiert

Tab.7 5-Jahresüberlebensraten von Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva, wie sie von verschiedenen Autoren angegeben werden.

Klinischer Verlauf - Rezidive

Von 196 Frauen entwickelten 105 (54%) ein Rezidiv (5,6,13, 15,16,18,19,23,25,28,29,31). Die Rezidive traten am häufigsten als Fernmetastasen auf (48%), häufig verbunden mit lokalen und/oder inguinalen Rezidiven (Tab.8). Inguinal traten die Rezidive in 37.1% und lokal in 30.5% auf.

Rezidivlokalisation	n	%
-----	-----	-----
lokal	32	30.5
inguinal	39	37.1
Fernmetastasen	50	48.0
-----	-----	-----

Tab.8 Verteilung der Rezidivlokalisationen (Mehrfachnennungen enthalten) bei 105 Patientinnen mit malignem Melanom der Vulva (5,10,15,16,18,19,23,25,28,29,31)

Karlen (18) gibt den zeitlichen Verlauf mit fünf Monaten bis zu 9 Jahren und 8 Monaten an. Morrow (19) beschreibt zwei Fälle, in denen es erst nach Ablauf von 3.5 bzw. 9 Jahren zu weiteren Rezidiven kam. Podratz (23) sah Rezidive frühestens nach drei Monaten und spätestens nach 11 Jahren. In der Untersuchung von Simonsen (25) traten die Rezidive nach einem krankheitsfreien Intervall von weniger als 6 Monaten bzw. von 4.5 Jahren auf (Median 10 Monate). Über Abhängigkeiten der Rezidivfrequenz von histologischen Parametern wird in diesen Fällen nicht berichtet.

DISKUSSION

Die Auswertung von Daten, die aus unterschiedlichen Quellen stammen, ist sehr problematisch. Die Homogenität eines solchen zusammengefaßten Krankengutes kann nicht sehr hoch sein. Die Rechtfertigung für die vorgelegte Literaturlauswertung zum malignen Melanom der Vulva liegt deshalb in der extremen Seltenheit der Erkrankung, abzulesen an den fast ausschließlich kasuistischen Mitteilungen. Unser Bestreben war es, möglichst alle vorhandenen Angaben zu unseren Fragestellungen zu erfassen und quantitativ zu beschreiben.

Die mitgeteilten Angaben zum Alter lassen erkennen, daß das maligne Melanom der Vulva eine Erkrankung der älteren Frau ist: Über 70% der erkrankten Frauen sind zwischen 50 und 79 Jahre alt.

Führendes Symptom des malignen Melanoms der Vulva sind neu auftretendes Knotenwachstum, Blutung und Pruritus. Aber auch bereits vorbestehende Knoten können zum malignen Melanom entarten.

Am häufigsten entwickeln sich die Melanome an den kleinen Labien, etwas weniger häufig an der Klitoris. Letztere Lokalisation soll nach Simonsen (25) prognostisch schlechter sein.

Die prognostische Bedeutung der Wachstumstypen wird nur

selten untersucht. Nach Podratz (23) nimmt das oberflächlich spreitende Melanom einen günstigeren Verlauf, da dieser Typ keine so große Invasionstiefe wie das noduläre Melanom aufweist. Chung (10) untersuchte auch die Prognose in Abhängigkeit vom Wachstumstyp und fand beim nodulären Typ eine Mortalität von 80% (4 von 5 Fällen), dagegen nur 43% (6 von 14 Fällen) beim oberflächlich spreitenden Melanom.

Mitentscheidend für die Prognose ist nach den Ergebnissen von Yackel (31) und Morrow (19) der Nachweis von inguinalen Metastasen. Morrow fand bei Patientinnen ohne derartige Metastasen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 67%; bei Patientinnen mit inguinalen Metastasen lag die 5-Jahres-Überlebensrate dagegen bei 20%. Bei freien inguinalen Lymphknoten fand Yackel (31) eine 5-Jahres-Überlebensrate von 44%, während alle Patientinnen mit befallenen inguinalen Lymphknoten vor Ablauf von 5 Jahren verstorben waren. Jaramillo (17) berichtet über vier Patientinnen mit positiven Lymphknoten, die alle innerhalb von weniger als drei Jahren verstarben.

Von Bedeutung für die Prognose ist auch der Nachweis einer Ulceration der Melanomoberfläche. Dieses Merkmal hat Schmoekel (26) in seine Formel für den Prognoseindex aufgenommen. Elias (12) konnte dagegen bei einer Ulceration keine ungünstigere Prognose nachweisen, gemessen am Überleben, an der inguinalen bzw. generalisierten Metastasierung. Von entscheidender Bedeutung für die Prognose des malignen Melanoms der Haut erwies sich die Tumordicke (3,4,7). Dies gilt offensichtlich auch für das maligne Melanom der Vulva. Podratz (23) fand einen auffälligen Unterschied im Überleben seiner Patientinnen mit malignen Melanomen bis und über 3 mm Tumordicke. Seine drei Patientinnen mit einer Tumordicke bis 0.75 mm überlebten alle. Jaramillo (17) beobachtete ähnliche Abhängigkeiten: alle Patientinnen mit Tumordicken bis 1.5 mm überlebten. In der Gruppe 1.5-4.0 mm beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 34%, in der Gruppe über 4.0 mm 25%.

Die Tumordicke scheint auch den prognostischen Unterschied

der histologischen Wachstumsform zu bedingen: Die noduläre Form wies nach den Untersuchungen von Podratz (23) und Chung (10) im Median eine Tumordicke von 7 bzw. 7.3 mm auf; im Gegensatz dazu fanden die gleichen Autoren für die oberflächlich spreitende Form Werte von 2 bzw. 3.3 mm.

Die chirurgische Behandlung des malignen Melanoms der Vulva steht ganz im Vordergrund, insbesondere die Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie. Die stark schwankenden Überlebensraten zwischen 13 und 33% machen die Beurteilung der Methode allerdings nicht leicht. Doch dürften die Unterschiede im wesentlichen auf den prognostisch uneinheitlich zusammengestellten Patientengruppen beruhen.

Die Ergebnisse sowohl der Literatúrauswertung als auch der eigenen Fälle lassen folgende vorsichtig formulierten Schlußfolgerungen zu:

- Das maligne Melanom der Vulva zeigt kein wesentlich anderes biologisches Verhalten als maligne Melanome der übrigen Haut.
- Zumeist kommen die malignen Melanome der Vulva erst mit prognostisch ungünstigen Zeichen zur Diagnose. Die großzügige Indikation zur histologischen Abklärung von Pigmentveränderungen an der Vulva ist deshalb unbedingt erforderlich.
- In aller Regel reicht eine lokale Ausschneidung als Behandlung nicht aus und kann höchstens Veränderungen mit einer maximalen Tumordicke bis 0.76 mm vorbehalten bleiben. Methode der Wahl bleibt die Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie, wenngleich dadurch in vielen Fällen die infäuste Prognose nur wenig beeinflußt werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Das maligne Melanom der Vulva tritt nur sehr selten auf, d.h., es können nur immer wieder Kasuistiken oder kleinere Sammelstatistiken veröffentlicht werden, die für sich fast nie schlüssige Folgerungen zulassen. Dennoch ist es weiterhin erforderlich, neue Fälle sorgfältig zu dokumentieren und die Angaben der Literatur unter möglichst einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen und auszuwerten.

Die vorliegende Arbeit berichtet über 13 eigene Beobachtungen von malignen Melanomen der Vulva und wertet die publizierten Fälle der Jahre 1962 bis 1985 aus. Folgende Fragestellungen werden untersucht: Altersverteilung, Symptomatik, Symptombdauer, Lokalisation, Art der Behandlung und klinischer Verlauf.

Für den Zeitraum vom 1.1.1971 bis zum 31.12.1983 finden sich im Krankengut der I.Frauenklinik der Universität München 13 Frauen mit einem malignen Melanom der Vulva. Die Behandlung war nicht einheitlich. Es wurde meist eine Vulvektomie vorgenommen, z.T. mit unterschiedlicher Zusatzbehandlung. Bei 12 der 13 Patientinnen kam es zu Rezidiven bzw. Progressionen. Von den 13 Patientinnen sind 12 verstorben. Die kürzeste Überlebenszeit lag bei 4 Monaten, die längste bei 51 Monaten. Die mittlere Überlebenszeit beträgt 28.8 Monate.

Die Literaturo Auswertung stützt sich auf 314 Fälle aus Publikationen der Jahre 1962-1985. Die Angaben zum Durchschnittsalter schwanken zwischen 54.4 und 65.0 Jahren. Hauptsymptom ist mit 46.1% ein Knotenwachstum an der Vulva. Blutung und Pruritus vulvae folgen in der Häufigkeit mit 30.7 bzw. 30.3%. Die Labia minora sind mit 42.1% am häufigsten befallen. Nur halb so häufig (21.5%) sind die Labia majora betroffen. Beachtenswert häufig ist mit 17.9% das multifokale Wachstum. Die morphologischen Typen des malignen Melanoms (z.B. nodulär oder oberflächlich spreitend) werden, wenn überhaupt, mit sehr unterschiedlichen Prozentsätzen angegeben. Mit 89.4% steht die primär chirurgische Behandlung ganz im Vordergrund. Die Angaben zur 5-Jahresüberlebensrate schwanken zwischen 13% und 56%. Rezidive traten in 54% und am häufigsten als Fernmetastasen auf.

Die Ergebnisse sowohl der Literaturo Auswertung wie auch der eigenen Fälle lassen folgende vorsichtig formulierten Schlußfolgerungen zu:

- Das maligne Melanom der Vulva zeigt kein wesentlich anderes biologisches Verhalten als maligne Melanome der übrigen Haut.
- Zumeist kommen die malignen Melanome der Vulva erst mit prognostisch ungünstigen Zeichen zur Diagnose. Die großzügige Indikation zur histologischen Abklärung von Pigmentveränderungen an der Vulva ist deshalb unbedingt erforderlich.
- Methode der Wahl bleibt die Vulvektomie mit inguinaler Lymphonodektomie, wenngleich dadurch in vielen Fällen die infauste Prognose nur wenig beeinflußt werden kann.

LITERATUR

- (1) Abell,D.A.: Simple Vulvektomie - A 10-Year Review. Aust NZ J Obstet Gynecol 13 (1973) 8-14
- (2) Ariel,I.M.: Malignant melanoma of female genital system: A report of 48 patients and review of the literature. J Surg Oncol 16 (1981) 371-383
- (3) Balch,C.M., M.T.Murad, S.-J.Soong, A.L.Ingalls, P.C.Richards, W.A.Maddox: Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stageI melanoma patients. Cancer 43 (1979) 883-888
- (4) Bagley,F.H., B.Cady, A.Lee, M.A.Legg: Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. Cancer 47 (1981) 2126-2134
- (5) Bastable,J.H., C.Gompel, A.Verhest: Malignant melanoma of the vulva. Diagn Gynecol Obstet 2 (1980) 55-62
- (6) Bouma,J., J.J.Wennig, A.Elders: Malignant melanoma of the vulva: Report of 18 cases. Europ J Obstet Gynecol 13 (1982) 237-251
- (7) Breslow,A.: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stageI cutaneous melanoma. Am Surg 5 (1975) 572-575

- (8) Capen,C.V., J.Mawina, B.J.Masterson: Malignant melanoma. J Kans Med Soc 82 (1981) 111-121
- (9) Clark,W.H., L.From, E.A.Bernadino, M.C.Mihm: The histogenesis and biologic behavior of the primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29 (1969) 705-726
- (10) Chung,A.F., J.M.Woodruff, J.L.Lewis: Malignant melanoma of the vulva. A report of 44 cases. Obstet Gynecol 45 (1975) 638-646
- (11) Edington,P.T., J.M.Monaghan: Malignant melanoma of the vulva and vagina. Br J Obstet Gynecol 87 (1980) 422-424
- (12) Elias,E.G., M.S.Didolkar, I.P.Goel, J.F.Formeister, L.A.Valenzuela, J.L.Pickren, R.H.Moore: A clinicopathologic study of prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. J Dep Surg Pathol Biostat 144 (1977) 327-333
- (13) Fenn,M.E., M.R.Bell: Melanomas of vulva and vagina. Obstet Gynecol 41 (1973) 902-911
- (14) Friedrich,E.G.: Vulvar Disease. Second Edition, vol. 9 in the series Major Problems in Obstetrics and Gynecology, W.G. Saunders Company, 1983, Philadelphia.
- (15) Iversen,K., R.E.Robins: Mucosal malignant melanomas. Am J Surg 139 (1980) 660-664
- (16) Janovski,N.A., D.Marshall, I.Taki: Malignant melanoma of the vulva. Am J Obstet Gynecol 84 (1962) 523-536

- (17) Jaramillo,B.A., P.Ganjei, H.E.Averette, B.-U.Sevin, J.L.Lovecchio: Malignant melanoma of the vulva. Obstet Gynecol 66 (1985) 398-401
- (18) Karlen,J.R., M.S.Piver, J.J.Barlow: Melanoma of the vulva. Obstet Gynecol 45 (1975) 181-185
- (18a)Kehrer,E.: in Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie. Verlag von J.F.Bergmann München (1929) 3.Auflage, 5.Band/I, S.506
- (19) Morrow,C.P., F.N.Rutledge: Melanoma of the vulva. Obstet Gynecol 39 (1972) 745-752
- (20) Morrow,C.P., P.J.Disaia: Malignant melanoma of the female genitalia: a clinical analysis. Obstet Gynecol Surv 31 (1976) 233-271
- (21) Pack,G.T., R.Oropeza: A Comparative Study of Melanomas and Epidermoid Carcinomas of the Vulva: A Review of 44 Melanomas and 58 Epidermoid Carcinomas (1930-1965). Rev Surg 24 (1967) 305-324
- (22) Phillips,G.L., L.B.Twiggs, T.Okagaki: Vulvar Melanoma: Microstaging Study. Gynecol Oncol 14 (1982) 80-88
- (23) Podratz,K.C., T.A.Gaffey, R.E.Symmonds, K.L.Johansen, P.C.O'Brien: Melanoma of the Vulva: An Update. Gynecol Oncol 16 (1983) 153-168
- (24) Ragni,M.V., H.Tobon: Primary Malignant Melanoma of the Vagina and Vulva. Obstet Gynecol 43 (1974) 658-664

- (25) Simonsen,E., P.Alm, J.E.Johnsson, C.Trope: The Recovery Pattern of Patients with Vulvar Melanoma treated by Combined Surgery and Radiation Therapy. *Am Chir Gynecol* 71 (1982) 334-339

- (26) Schmoeckel,C., A.Bockelbrink, H.Bockelbrink, H.Kistler, O.Braun-Falco: Low- and High-risk Malignant Melanoma-III. Prognostic Significance of the Resection Margin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19 (1983) 245-249

- (27) Villoria,E.F., E.Recasens: Melanoma of the Vulva: Five Cases, in Aspects and Treatment 1st International Symposium of Vulvar Cancer, Madrid. S.Karger-Verlag Basel (1972) 76-90

- (28) Wallach,R.C., R.N.Taub: Adjuvant Immunotherapy of Vulvar Malignant Melanoma. *Mount Sinai J Med* 46 (1979) 161-162

- (29) Warner,T.F.C.S., G.R.Hafez, D.A.Buchler: Neurotropic Melanoma of the Vulva. *Cancer* 49 (1982) 999-1004

- (30) Woodruff,J.M.: Pathology of Malignant Melanoma-Part II. *Clin Bull* 6 (1976) 52-59

- (31) Yackel,D.B., R.E.Symmonds, R.D.Kempers: Melanoma of the Vulva. *Obstet Gynecol* 35 (1970) 625-631

ADDENDUM

Danksagung

Herrn Professor Dr.med. J.Zander danke ich für die Möglichkeit, an der I.Frauenklinik der Universität meine Dissertation schreiben zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr.med. R.Kürzl für die Überlassung des Themas und für seine hilfreiche Unterstützung und seine persönliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit. Außerdem stand er mir mit Rat und Diskussion jederzeit zur Seite.

Die photographischen und graphischen Arbeiten wurden von Frau M.Mann und Frau S.Schlögl in dankenswerter Weise erledigt.

Lebenslauf

Name Marina Raquel Stinnes

Geburtsdatum 13.7.1952 in Tremsbüttel/Bargteheide

Schulbildung 1959-1963 Volksschule Frankfurt/Main
1963-1973 Gymnasium mit Abiturabschluß

Studium 1973-1979 Jurastudium an der LMU München
1979-1980 Medizinstudium an der TU München
1981-1986 Medizinstudium an der LMU München
Praktisches Jahr in der Chirurgie
Großhadern, in der I.Frauenklinik
der Universität und in der Med.
Klinik Ziemssenstraße

Approbation 9.5.1986

